

本態性高血圧症患者におけるangiotensin変換酵素阻害剤，MK421，SQ14225，SA446の腎機能および血圧におよぼす効果

著者	田島 治郎
号	1559
発行年	1984
URL	http://hdl.handle.net/10097/19650

氏 名（本籍） た じま じ ろう
田 島 治 郎

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 第 1 5 5 9 号

学位授与年月日 昭 和 5 9 年 2 月 2 2 日

学位授与の要件 学位規則第 5 条第 2 項該当

最 終 学 歴 昭 和 5 2 年 3 月
奈良県立医科大学医学部医学科卒業

学 位 論 文 題 目 本態性高血圧症患者における angiotensin 変換酵
素阻害剤，MK 421， S Q 14225， S A 446 の腎
機能および血圧におよぼす効果

（主 査）

論 文 審 査 委 員 教授 吉 永 馨 教授 涌 井 昭

教授 平 則 夫

論文内容要旨

目 的

代表的な昇圧系因子にレニン-アンジオテンシン (R-A) 系があり、降圧系因子に腎カリクレイン-キニン (K-K) 系、腎プロスタグランジン (PG) 系がある。キニンはフォスホリパーゼを賦活化することでPG産生を促進することが示され、腎K-K系と腎PG系に密接な関連があることが示唆されている。またアンジオテンシン変換酵素 (ACE) とキニン破壊酵素であるキナーゼIIが同一酵素であることが明らかにされ、昇圧系であるR-A系と降圧系である腎K-K系がACEを介して密接に関連していることが示されている。ACE阻害剤はアンジオテンシンII (AII) 生成を抑制することにより主として降圧を示すことが明らかにされている。しかしながらR-A系依存性と考えられない高血圧でもACE阻害剤SQ 14225 (SQ) が降圧をもたらすことが示されており、R-A系抑制以外の降圧機構、すなわちキナーゼII阻害による腎キニン増強および腎PG系の増強作用などが関与する可能性を求める研究も進められている。新たに開発されたACE阻害剤であるMK 421 (MK) およびSA 446 (SA) に関してこれら諸系への作用、降圧効果および降圧機序の不明な点が多い。本研究では、これらACE阻害剤の降圧機構を明らかにする目的でMK およびSAの血圧、R-A系、腎機能そして腎性降圧系 (腎K-K系およびPG系) への急性効果を同一本態性高血圧症 (EH) 患者で検討し、併せてSQの効果と比較した。

方 法

臓器障害をもたないEH13例に、食塩12g食下にMK 5mg, SQ 50mg, SA 10mgを2日以上の間隔をおいて投与した。早朝より絶食安静臥位とし、各ACE阻害剤投与前1時間より血圧、脈拍数を測定し、投与前後の経過を観察した。同時に静脈血採血を行い血漿レニン活性 (PRA)、血漿アルドステロン濃度 (PAC)、血中クレアチニン (Cr) 濃度を測定した。投与前4時間、後4時間 (一部例において2時間毎) の採尿を行い、尿量、尿中Na, K排泄量 (UV, $U_{Na}V$, U_KV), 尿中Cr排泄量、並びに尿中PGE, カリクレイン, キニン排泄量 ($U_{PGE}V$, $U_{Kai}V$, $U_{Kin}V$) を測定した。尿は採取後ただちに分注し、測定まで $-15^{\circ}C$ にて冷凍保存した。SQ投与例において前記13例にさらにEH12例を加えた25例において腎機能への効果、腎K-K, PG系への効果も同様に検討した。PRA, PAC, 尿カリクレイン, キニン, PGE濃度は放射免疫測定法で測定した。

3剤の最大降圧はMKで3時間、SQ、SAでは80分後に認めた（平均血圧変化MK：-10.9，SQ：-13.5，SA：-9.7 mmHg）。PRA変化はSQ、SAで2時間、MKで4時間後に最大を示した（ Δ PRA SQ：11.6，SA：12.6，MK：11.8 ng/ml）。PACはSQ、SAで2時間、MKで4時間後に同程度まで低下した。3剤で低レニン群でも降圧を認め、投与前PRA値と降圧度には相関を認めなかった。3剤で投与後、利尿、Na利尿を認め、内因性Crクリアランスには低下を認めなかった。U_{Kin}V、U_{PGE}Vの増加を認め、U_{Kal}Vには変化は認めなかった（ Δ U_{Kin}V MK：+21.4%，SQ：+98.5%，SA：+40.8%， Δ U_{PGE}V MK+45.6%，SQ：+69.9%，SA：+24.1%）。SQ、SAの2時間毎の経時的変化では、UV、U_{Na}V、U_{Kin}V、U_{PGE}Vの増加は一致して0～2時間で認めた。SQ、SA投与例13例において Δ U_{Kin}Vと Δ UV、 Δ U_{Na}Vに正相関を認めた。（ Δ U_{Kin}Vと Δ UV SQ：r=0.931，SA：r=0.798， Δ U_{Kin}VとU_{Na}V SQ：r=0.783，SA：r=0.624）。MKにおいては有意な相関を認めなかった。SQ投与25例の検討では Δ U_{PGE}Vと Δ UVに正相関を認めた（r=0.469）。PAC変化、前PRA値と Δ UV、 Δ U_{Na}Vとにはいずれの薬剤においても相関は認めなかった。

考 察

MK 5 mg，SA 10 mg，SQ 50 mgの急性投与試験で有意な降圧が得られ、MKの遅効性が示された。MKの遅効性はMKが生体で脱エステル化され活性化する prodrug であるためと考えられる。3剤のPRA増加度は同等であり、ACE阻害度は同等と考えられた。ACE阻害剤は主にAⅡ生成抑制により降圧をもたらすと考えられるが、K-K系刺激時のSQの降圧効果が増大する成績や、インドメタシンによるPG合成阻害時SQの降圧効果が減弱される成績がある。今回の成績では3剤の降圧度は前PRA値と相関を示さず、3剤ともR-A系関与の少ない低レニン群でも十分な降圧を認め、同期して腎性降圧系である腎PG、K-K系の賦活化を反映する尿中PGE、キニン排泄量の増加を伴ったことから、SQと同様にMK、SAの降圧効果にAⅡ生成抑制のみならず、腎性降圧系の増強作用が関与するものと考えられた。また3剤の利尿、Na利尿効果には、AⅡ抑制、アルドステロン抑制等の諸因子が働くと考えられるが、腎キニン、PG系の増強作用が強く関与するものと考えられた。

結 論

構造の異なる3種のACE阻害剤を用いた今回の成績により、ACE阻害剤は共通の降圧機序、腎機能作用をもつことが示された。その機序にはR-A系の阻害のみでなく、腎性降圧系の亢進が関与することが示唆された。

審 査 結 果 の 要 旨

近年 renin-angiotensin 系の病態生理学的意義の解析が進むとともに、薬物によってこの系を制御し、高血圧その他の病態を治療しようという試みが現れてきた。Angiotensin I converting enzyme (ACE) inhibitor もその1つで、captopril が最初の内服可能な ACE-inhibitor として登場し、本剤は既に高血圧の治療に有効なことが確認されている。Captopril 以外にも何種かの ACE-inhibitor が開発されつつある。

本論文の著者田島治郎は、captopril, MK 421, SA 446 等の ACE-inhibitor を用い、それらの臨床的有效性を検討し、また、血圧を下降させるメカニズムについて研究した。

上記3剤の降圧効果はほぼ同等であった。これら薬剤の効果は、被検者の plasma renin activity とは相関せず、これら薬剤は単に renin-angiotensin 系を抑制するだけではないことが分った。3剤とも、投与後、患者尿中の prostaglandin や kinin が増加した。また、3剤とも Na 利尿を促進した。これらが血圧下降の一つの原因をなすことが分った。

田島治郎のこの研究は、新しい作用機序を有する降圧剤の効果を確認し、その作用機序を追求し、新しい知見を加えたと言えることができる。今後この系統の薬剤を使用する場合の基礎的知識を加えたことに意義がある。

よって本研究は学位に相当するものとする。